



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets

Numéro de publication:

**0 076 756
A1**

DEMANDE DE BREVET EUROPEEN

Numéro de dépôt: 82401794.1

Int. Cl.³: **C 07 D 231/20**
C 07 D 403/12, A 61 K 31/415

Date de dépôt: 01.10.82

Priorité: 02.10.81 FR 8118596

Date de publication de la demande:
13.04.83 Bulletin 83/15

Etats contractants désignés:
BE CH DE FR GB IT LI LU NL

Demandeur: **ETABLISSEMENTS NATIVELLE S.A.**
27, rue de la Procession
F-75015 Paris(FR)

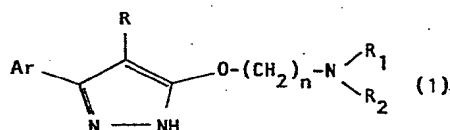
Inventeur: **Jarreau, François-Xavier**
5 rue Louis Hervé
F-78000 Versailles(FR)

Inventeur: **Koenig, Jean-Jacques**
31, rue du Panorama
F-77670 Vernou la Celle s/seine(FR)

Mandataire: **L'Helgoualch, Jean, et al,**
OFFICE PICARD 134 Boulevard de Clichy
F-75018 Paris(FR)

54 Dérivés du pyrazole, procédé pour leur préparation et application en thérapeutique.

57 L'invention concerne des aryl-3 alcoxy-5 pyrazoles, représentés par la formule générale (I)



dans laquelle Ar représente un groupe aryle, substitué le cas échéant; R représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle, phényle ou benzyle; R¹ et R², identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle, ou forment ensemble un hétérocycle de 5 à 7 chaînons avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés; n est un entier de 1 à 4; ainsi que leurs sels d'acides.

Application en thérapeutique, notamment pour le traitement des arythmies cardiaques.

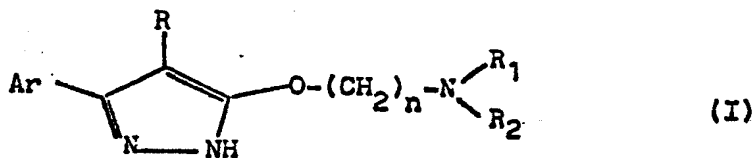
EP 0 076 756 A1

1

Dérivés du pyrazole, procédé pour leur préparation
et application en thérapeutique

La présente invention, réalisée dans les laboratoires du CERES - Centre Européen de Recherche Scientifique - concerne de nouveaux dérivés du pyrazole, un procédé pour leur préparation, ainsi que leur application en thérapeutique.

- 5 Les dérivés du pyrazole conformes à l'invention sont des aryl-3 alcoxy-5 pyrazoles représentés par la formule générale (I):



- dans laquelle Ar représente un groupe aryle, substitué le cas échéant; R représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle, phényle ou benzyle; R₁ et R₂, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou
 10 un groupe alkyle, ou forment ensemble un hétérocycle de 5 à 7 chaînons avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés; n est un entier de 1 à 4.

L'invention a également pour objet un procédé permettant de préparer les dérivés de formule générale (I) à partir de produits connus aisément accessibles, avec un bon rendement.

- 15 L'invention a encore pour objet l'application des dérivés du pyrazole de formule générale (I) et de leurs sels pharmaceutiquement acceptables, en

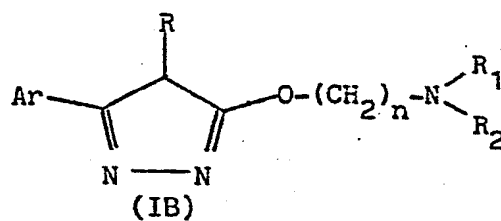
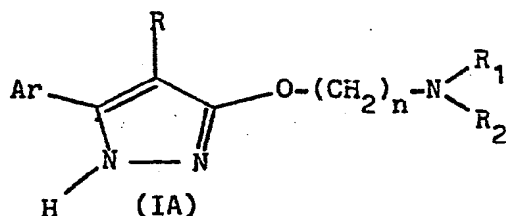
thérapeutique humaine ou vétérinaire, notamment pour le traitement des arythmies cardiaques.

Le groupe aryle représenté par Ar dans la formule générale (I) peut être notamment un groupe phényle qui peut être substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène ou groupes alkyle, alcoxy, cyano, nitro ou hydroxy. R peut représenter un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle linéaire ou ramifié, tel que méthyle, éthyle, isopropyle, n-butyle, t-butyle, iso-amyle, etc, ou un groupe phényle ou benzyle.

Quand R_1 et R_2 forment un hétérocycle avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés, cet hétérocycle peut être un groupe complété par des atomes de carbone, et par exemple un groupe pyrrolyle, pyrrolidinyle, pipéridyle, azépinyle, etc.; cet hétérocycle peut également contenir un ou plusieurs autres hétéroatomes tels que l'azote et l'oxygène, et on peut citer par exemple les groupes oxazolidinyle, pyrazolyle, pipérazinyle, imidazolyle, morpholinyle, pyrazolinyle, etc.

Dans la formule générale (I) ci-dessus, Ar représente de préférence un groupe phényle, ou un groupe phényle substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène tels que le chlore, le brome ou le fluor, et par exemple un groupe p-chlorophényle ou un groupe 3,4-dichlorophényle. R représente de préférence un atome d'hydrogène, un groupe alkyle inférieur de 1 à 4 atomes de carbone, tel qu'un groupe méthyle, éthyle ou propyle, ou un groupe benzyle. R_1 et R_2 représentent de préférence un groupe alkyle inférieur de 1 à 4 atomes de carbone, tel qu'un groupe méthyle ou isopropyle, R_1 pouvant être un atome d'hydrogène tandis que R_2 est un groupe alkyle, et inversement, ou forment ensemble un groupe hétérocyclique et plus particulièrement un groupe pyrrolidinyle, pipéridyle, oxazolidinyle, pipérazinyle, ou morpholinyle. n prend de préférence les valeurs 2 ou 3.

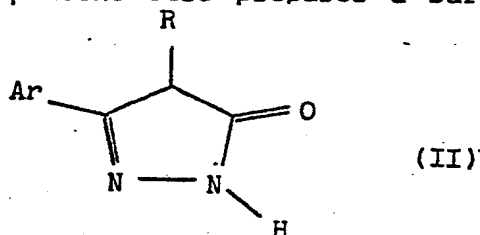
Les aryl-3 alcoxy-5 pyrazoles suivant la présente invention existent sous plusieurs formes représentées par la formule (I) ci-dessus et les formules (IA) et (IB) ci-dessous:



Les formes (I) et (IA) sont prédominantes, mais des facteurs extérieurs peuvent déplacer les équilibres vers la forme (IB). L'invention concerne bien entendu les aryl-3 alcoxy-5 pyrazoles sous toutes les formes (I), (IA) et (IB) représentées ci-dessus.

- 5 L'invention concerne également les sels des dérivés du pyrazole, représentés par la formule générale (I) ci-dessus, et plus particulièrement les sels pharmaceutiquement acceptables, obtenus en faisant agir sur le dérivé un acide minéral ou organique usuel tel que l'acide chlorhydrique, sulfurique, lactique, oxalique, citrique, phosphorique, stéarique, maléique, tartrique, etc. La réaction est réalisée suivant les techniques usuelles, l'acide et le dérivé réagissant généralement en proportions sensiblement stoechiométriques.

15 Les dérivés du pyrazole conformes à l'invention, représentés par la formule générale (I) peuvent être préparés à partir des pyrazolones de formule (II):



dans laquelle Ar et R ont la même signification que dans la formule (I), par réaction d'alkylation en milieu basique par une halogénoalkylamine de formule générale (III):



- 20 dans laquelle X représente un atome d'halogène tel que le chlore ou le brome, et n, R₁ et R₂ conservent les définitions indiquées dans la formule générale (I).

25 Les aryl-3 pyrazolones de formule (II) utilisées comme produits de départ sont des composés connus qui peuvent être préparés suivant les techniques usuelles, comme décrit par exemple dans "The Chemistry of Heterocyclic Compounds" Weissberger Ed. (1964), Intersciences Publ.

La réaction d'alkylation des aryl-3 pyrazolones de formule (II) par les halogénoalkylamines de formule (III) s'effectue en milieu basique en

présence d'une base telle qu'un hydrure, un amidure, un carbonate ou un alcoolate de métal alcalin ou une amine, dans un solvant organique approprié.

La réaction peut s'effectuer par exemple en présence d'hydrure de sodium, d'amidure de sodium, d'hydrure de potassium, d'éthylate de sodium, de carbonate de potassium, de carbonate de sodium, de diéthylamine, de triéthylamine, etc. dans un solvant choisi parmi le diméthylformamide, le diméthylsulfoxyde, le dioxanne, le tétrahydrofuranne, un alcool tel que le méthanol ou l'éthanol, l'acétone. Lorsque le solvant est un alcool, il peut être avantageux d'utiliser comme base un alcoolate correspondant, et par exemple l'éthylate de sodium dans l'éthanol. Conformément à l'invention on utilise de préférence l'hydrure de sodium dans le diméthylformamide, le carbonate de potassium dans le dioxanne ou l'éthylate de sodium dans l'éthanol.

La réaction peut s'effectuer à température ambiante, mais il peut être préférable de chauffer le mélange réactionnel à une température comprise entre 30 et 100°C, et de préférence entre 40 et 70°C, pour accélérer la réaction.

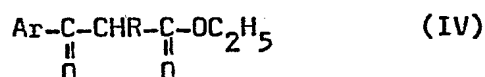
Suivant une forme préférentielle de mise en oeuvre du procédé de l'invention, on dissout la pyrazolone de formule (II) dans un solvant organique sous atmosphère d'azote, on ajoute une base telle que l'hydrure de sodium, le carbonate de potassium ou l'amidure de sodium, puis on chauffe légèrement et on ajoute progressivement l'halogénoalkylamine de formule (III). Le solvant est éliminé par évaporation sous pression réduite et on purifie le produit obtenu, par les techniques usuelles d'extractions acido-basiques ou de chromatographie.

Les halogénoalkylamines de formule (III) utilisées comme réactifs pour effectuer l'alkylation des pyrazolones de formule (II) conformément au procédé de l'invention, sont généralement disponibles dans le commerce sous forme de leurs chlorhydrates. Il peut être avantageux de transformer ces chlorhydrates en bases correspondantes, au moment de l'utilisation, en les dissolvant dans une solution saturée de carbonate de potassium et en effectuant une extraction, suivant la technique décrite dans Fieser & Fieser, "Reagents for Organic Synthesis" n° IV, John Wiley & Sons (1974)

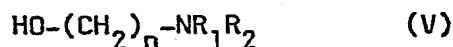
Comme exemples d'halogénoalkylamines utilisables conformément à l'invention, on peut citer plus particulièrement la N-(chloro-2 éthyl)-diméthylamine, la N-(chloro-3 propyl)-diméthylamine, ou la N-(chloro-2 éthyl)-diisopropylamine, ou encore des halogénoalkylamines hétérocycliques telles

5 que la N-(chloro-2 éthyl)-pyrrolidine, la N-(chloro-2 éthyl)-pipéridine, la N-(chloro-3 propyl)-morpholine, la N-(chloro-3 propyl)-pipéridine, etc.

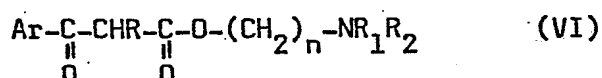
Suivant une variante conforme à la présente invention, les dérivés du pyrazole de formule générale (I) peuvent être préparés à partir d'un aroylacétate d'éthyle de formule générale (IV):



10 où Ar et R ont la même signification que dans la formule (I), que l'on transforme par transestérification au moyen d'un aminoalcool de formule (V):



où n, R₁ et R₂ ont la même signification que dans la formule (I), pour obtenir le composé de formule (VI):



15 sur lequel on effectue une cyclisation au moyen d'hydrazine en milieu acide, procurant le dérivé de formule générale (I).

La transestérification permettant de transformer l'aroylacétate d'éthyle de formule (IV) en ester cétonique de formule (VI) s'effectue de préférence par chauffage dans un solvant permettant une distillation azéotro-

20 pique; de plus, il est avantageux d'opérer en présence d'un catalyseur acide. Le solvant peut être par exemple un hydrocarbure tel que le toluène ou le xylène.

La réaction de cyclisation par l'hydrazine en milieu acide, par exemple en milieu acide chlorhydrique concentré ou acide sulfurique, peut s'effectuer

25 suivant une technique analogue à celle de H. J. Backer et W. Meier "Rec. Trav. Chim. P.B." 45, 428 (1926).

Les exemples suivants illustrent l'invention sans en limiter la portée.

EXEMPLE 1

p-chlorophényl-3 diméthylaminopropoxy-5 pyrazole.

Dans un ballon de 500ml muni d'un agitateur, d'un thermomètre, d'un réfrigérant, d'une ampoule de coulée et d'une arrivée d'azote, on place 9,5g de
5 p-chlorophényl-3 pyrazolone dans 70ml de dioxanne. On porte à reflux, sous atmosphère d'azote, et on ajoute 4g de carbonate de potassium. Après 1h de chauffage sous reflux, on ajoute 7,2g de diméthylamino-1 chloro-3 propane en maintenant le milieu réactionnel sous reflux; l'addition est effectuée progressivement en 45mn. On maintient à reflux pendant environ 4h puis on
10 effectue des extractions acido-basiques suivant les techniques usuelles après élimination du solvant par évaporation sous vide.

Après recristallisation dans l'hexane, puis dans l'éther isopropylique, on obtient 6,6g de p-chlorophényl-3 diméthylaminopropoxy-5 pyrazole (rendement 47%)

15 Point de fusion: F = 114°C (éter isopropylique)

Spectre IR (Nujol) $\nu = 3130, 3100, 1510, 1490\text{cm}^{-1}$

Spectre de RMN (CDCl_3) $\delta = 1,7-2,7$ (4H), 2,2 (s, 6H), 4,0 (t, 2H), 5,8 (s, 1H), 7,3 (q, 4H), 11,2 (s, 1H) ppm

20 Par action de l'acide maléique dans l'éthanol, suivant les techniques usuelles, on prépare le maléate du composé ci-dessus.

Point de fusion: F = 155°C

EXEMPLE 2

phényl-3 méthyl-4 pyrrolidinoéthoxy-5 pyrazole.

25 Comme dans l'exemple 1, on place 8g de phényl-3 pyrazolone-5 dans 60ml de dioxanne et on chauffe à reflux sous atmosphère d'azote, puis on ajoute 3,9g de carbonate de potassium. On maintient le mélange réactionnel à reflux pendant environ 1h, et on ajoute progressivement 13g de N-(chloro-2 éthyl) pyrrolidine.

Après 4h de réaction en maintenant le mélange à reflux, on élimine le solvant par évaporation sous vide, et on effectue une extraction.

Après recristallisation dans le cyclohexane, on obtient 3,5g de phényl-3 méthyl-4 pyrrolidinométhoxy-5 pyrazole (rendement 26%).

5 Point de fusion: F = 88°C (cyclohexane)

Chromatographie sur couche mince (CCM):

Rf = 0,4 (acétate d'éthyle + 10% diéthylamine)

Le maléate correspondant, obtenu par les techniques usuelles, présente un point de fusion F = 158-159°C (éthanol).

EXEMPLE 3

10 p-chlorophényl-3 pipéridinopropoxy-5 pyrazole.

Dans un ballon de 500ml muni d'un réfrigérant avec garde de chlorure de calcium, d'une ampoule de coulée, d'un thermomètre et d'une arrivée d'azote, on place 19,4g de p-chlorophényl-3 pyrazolone dans 60ml de diméthylformamide anhydre, puis on dégaze la solution en y faisant barboter un courant d'azote. On refroidit à environ 5°C et on ajoute 2,8g d'hydrure de sodium. On laisse la température du mélange remonter jusqu'à la température ambiante, puis on chauffe progressivement à 40°C, on ajoute goutte à goutte 17,4g de chloro-3 propylpipéridine et on laisse réagir pendant environ 10h.

20 Après évaporation du solvant sous vide, extraction acido-basique, et recristallisation dans l'isopropanol, on obtient 10,7g de p-chlorophényl-3 pipéridinopropoxy-5 pyrazole (rendement 30%). Par ailleurs, on récupère, au cours de la purification, environ 25% de la p-chlorophényl-3 pyrazolone-5 de départ ainsi que environ 3g de p-chlorophényl-3 pipéridinopropyl-2
25 pyrazolone comme produit secondaire.

Point de fusion: F = 140°C (isopropanol)

Spectre IR (Nujol): $\nu = 3250, 1510\text{cm}^{-1}$

Spectre de RMN (CDCl_3): $\delta = 1,6$ (6H), 2,1 (2H), 2,6 (6H), 4,3 (t, 2H), 6,2 (s, 1H), 7,8 (q, 4H) ppm.

EXEMPLE 4

phényl-3 méthyl-4 morpholinoéthoxy-5 pyrazole.

On procède comme dans l'exemple 1 en plaçant 8g de phényl-3 pyrazolone-5 dans 60ml de dioxanne. On chauffe à reflux, et on ajoute 4,1g de carbonate de potassium, puis, progressivement, 7,8g de N-(chloro-2 éthyl) morpholine.

Quand la réaction est terminée, après extraction et recristallisation dans l'isopropanol, on obtient 5,1g de phényl-3 méthyl-4 morpholinoéthoxy-5 pyrazole (rendement 36%)

Point de fusion: F = 100°C (isopropanol)

10 CCM: Rf=0,60 (acétate d'éthyle + 10% diéthylamine)

Le maléate correspondant, préparé par la technique usuelle, par action de l'acide maléique dans l'éthanol, présente un point de fusion F = 156°C.

EXEMPLE 5

phényl-3 morpholinoéthoxy-5 pyrazole.

15 Dans un ballon de 250ml muni d'un appareil de distillation azéotropique et d'une ampoule de coulée, on dissout 9,6g de benzoylacétate d'éthyle et 19,7g de N-(hydroxy-2 éthyl) morpholine dans 100ml de toluène.

On porte à ébullition, on distille l'azéotrope toluène - éthanol, et on ajoute en même temps du toluène pur. La réaction est pratiquement totale en 4 heures environ. On lave le toluène à l'eau distillée, puis à l'eau saturée de chlorure de calcium, et on sèche sur sulfate de sodium et on évapore à sec. On obtient ainsi 12,4g de benzoylacétate de morpholino-éthyle (rendement 90%) sous forme d'huile jaune.

25 Dans un ballon de 100ml, on place 0,3g d'hydrazine hydratée, 15ml d'éthanol absolu et 1,6ml d'acide chlorhydrique concentré. On chauffe à reflux et on ajoute 1,4g de benzoylacétate de morpholinoéthyle obtenu comme indiqué ci-dessus. On maintient à reflux pendant environ 2h, et la réaction est alors pratiquement totale. On évapore l'éthanol sous vide, puis on noie avec de l'eau et on extrait au chloroforme pour isoler 0,1g environ d'éthoxy-5 phényl-3 pyrazole. La phase aqueuse est alcalinisée,

puis extraite au chloroforme pour procurer 0,5g de phényl-3 morpholino-éthoxy-5 pyrazole (rendement 36%)

Point de fusion: F = 100°C (isopropanol)

Spectre IR (Nujol) $\nu = 3260, 1595, 1510 \text{ cm}^{-1}$

EXEMPLES 6 à 23

- 5 En procédant comme indiqué dans l'exemple 1, mais en modifiant de manière appropriée la pyrazolone et l'halogénoalkylamine de départ, on obtient les produits indiqués au tableau ci-après, ainsi que leurs sels, dont les caractéristiques (point de fusion, solvant de recristallisation et chromatographie sur couche mince avec un éluant constitué d'acétate d'éthyle additionné de 10% de diéthylamine) sont également mentionnées au même tableau.
- 10

(voir tableau pages 10 et 11)

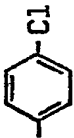

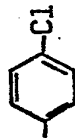




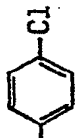









- Les expérimentations effectuées sur les aryl-3 alcoxy-5 pyrazoles conformes à l'invention ont permis de faire apparaître d'intéressantes propriétés pharmacologiques et toxicologiques justifiant leur application possible en thérapeutique vétérinaire et humaine.
- 15


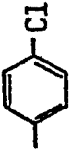

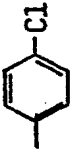
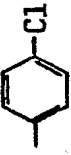

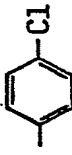

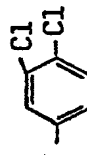

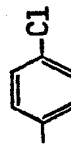



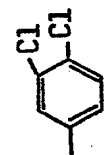

Propriétés toxicologiques

- La toxicité aigüe des dérivés de l'invention a été étudiée par administration orale (P.O.) à la souris (10 animaux, 5 mâles et 5 femelles par dose) et calcul de la dose létale 50 (DL 50) selon la méthode de Litchfield et Wilcoxon (J. Pharmacol. 1949, 96, 99-113). Le tableau 1 présente les valeurs de DL 50 des dérivés suivant l'invention.
- 20

Dans certains cas, la DL 50 a également été étudiée après injection intrapéritonéale (I.P.) des dérivés.

EXEMPLES 6 à 23

Ex.	Ar	R	NR ₁ R ₂	n	F°C	RF*	Sel	F°C
6		H		2	117	0,65	tartrate	212
7		H		2	128	0,60	maléate	190
8		H	-N(CH ₃) ₂	3	(huile)	0,45	maléate	115
9		H		2	70-72	0,55	maléate	139
10		H		2	120	0,60	maléate	170
11		CH ₃		2	80	0,3	maléate	143
12		H		2	(huile)	0,35	maléate	131
13		H		3	(huile)	0,55	oxalate	137
14		CH ₃		3	(huile)	0,5	maléate	116-117

15		CH ₃	-N(CH ₃) ₂	3	(huile)	0,3	maléate	155-158
16		CH ₃		2	112	0,5	chlorhydrate	210
17		CH ₃	-N(CH ₃) ₂	3	98	0,45	tartrate	71
18		CH ₃		2	108	0,70	maléate	165
19		CH ₃		3	89	0,6	tartrate	102-118
20		H		2	128	0,50	maléate	176
21		CH ₃		2	113	0,55	tartrate	186
22		-CH ₂ -C ₆ H ₅		2	(huile)	0,45	tartrate	152-153
23		H		3	96	0,44	maléate	140

*C.C.M. : Acétate d'éthyle + 10% diéthylamine

0076756

TABLEAU 1

<u>EXEMPLE n°</u>	<u>DL 50 P.O. mg/kg</u>	<u>DL 50 I.P. mg/kg</u>
1	1 000	250 à 500
2	500	
3	700	
4	750	
5	1 000	
6	500	
7	1 000	280
8	1 000	
9	400 à 800	
10	1 000	
11	250 à 500	184
12	500 à 1 000	
13	125 à 250	
14	250	
15	500 à 1 000	
16	500 à 1 000	125 à 250
17	500 à 1 000	250 à 500
18	750	
19	250	62 à 125

Propriétés pharmacologiques1. Tolérance cardiovasculaire

La tolérance cardiovasculaire a été étudiée sur l'oreillette isolée de cobaye, sur le rat anesthésié et sur le chien anesthésié.

- 5 Sur l'oreillette isolée de cobaye, la préparation permet la mesure de la force contractile du myocarde auriculaire de cobaye et la fréquence des contractions auriculaires. A la concentration de 10µg/ml de la solution du bain, les dérivés testés provoquent une diminution de la fréquence des contractions de 15 à 75% (moyenne -43,25%) par rapport à la période
- 10 contrôle pré-traitement. A la même concentration, la force de contraction varie de 0 à -80% par rapport à la période contrôle (variation moyenne -37,5%).

Sur le rat anesthésié, les dérivés suivant l'invention, administrés à des doses de 6 à 25mg/kg, entraînent une diminution de la fréquence cardiaque (5 à 40%), du débit aortique, et de la pression artérielle systolique (4 à 60%).

- 5 Sur le chien anesthésié, les résultats obtenus en ce qui concerne la tolérance hémodynamique sont regroupés au tableau 2 ci-après qui indique les pourcentages de variation des paramètres hémodynamiques par rapport à la période contrôle pré-traitement pour les dérivés des exemples 2 et 4.

Les paramètres ont été enregistrés à l'aide de:

- 10 - Cathéters reliés à des capteurs de pression (pression artérielle, pression ventriculaire gauche et sa dérivée première dp/dt);
 - débitmètre électromagnétique sur l'aorte (débit aortique);
 - électrocardiographie;
 - jauge de contrainte placée sur la myocarde ventriculaire gauche (force de contraction myocardique).
- 15

Les dérivés sont injectés par voie intraveineuse, une dose toutes les 30 minutes environ et leurs effets sont mesurés 20 minutes après la fin de l'injection (durée de l'injection 2 minutes).

TABLEAU 2

Effets hémodynamiques
chez le chien anesthésié

(les effets sont exprimés en pourcentage de variation
par rapport à la période contrôle pré-traitement)

EXEMPLE 4

		D O S E S (mg/kg)			
	1	+3	+10	+20	+40
	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>0</u>
Pression artérielle systolique	0	0	0	0	0
25 Fréquence cardiaque	0	0	0	0	- 18
Débit cardiaque	0	0	- 23	- 34	- 11
Volume systolique	0	0	- 23	- 34	- 8
Force contraction du myocarde	+ 5	+ 10	+ 26	+ 42	+ 52
30 (dp/dt)l/p	+ 10	+ 2	- 10	- 21	- 10

EXEMPLE 2

		D O S E S (mg/kg)				
		0,5	+ 1	+ 3	+ 5	+ 10
Pression artérielle systolique		+ 4	0	0	- 8	- 12
Fréquence cardiaque		0	- 8	- 8	- 8	- 8
Débit cardiaque		0	- 5	- 5	- 20	- 37
Volume systolique		0	+ 3	+ 3	- 12	- 31
5	Force de contraction du myocarde	0	0	- 20	- 20	- 10
	(dp/dt)1/p	0	- 7	- 30	- 30	- 38

Les résultats exposés au tableau 2, ainsi que les résultats analogues obtenus avec les autres dérivés conformes à la présente invention montrent que les dérivés entraînent chez le chien les modifications suivantes:

- la pression artérielle systolique ne change pas (dérivés des exemples 4 et 9), ou baisse modérément (dérivés des exemples 2, 14, et 19). Ainsi, pour le dérivé n°2, cette baisse n'apparaît qu'après la dose cumulée de 4,5 mg/kg;
- la fréquence cardiaque ne change pas (dérivés des exemples 4 et 19), ou baisse modérément (dérivés des exemples 9, 2 et 14);
- le débit cardiaque s'abaisse dans tous les cas. Cependant cette modification reste modérée puisqu'une chute de 20% n'est atteinte qu'avec des doses cumulées supérieures à 4 mg/kg (dérivés des exemples 4, 9 et 19) ou même supérieure à 9 mg/kg (dérivé de l'exemple 2);
- la force des contractions myocardiques ventriculaires augmente après les injections du dérivé n°4, ne varie pas de façon significative avec les dérivés n°9 et 14, diminue avec les dérivés n°2 et 19. Là également cette diminution, lorsqu'elle existe, reste modérée (maximum de -20% pour le dérivé n°2 après l'injection de 4,5 mg/kg à 29 mg/kg).

Ces résultats montrent que la tolérance cardiovasculaire chez le chien est satisfaisante puisque les effets sont limités à une chute modérée du débit cardiaque tandis que force des contractions myocardiques, pression artérielle systolique et fréquence cardiaque varient diversement.

2. Tests électrophysiologiques.

Le test de la maximum fréquence suivie étudie la fréquence maximum de stimulation qui peut entraîner la contraction d'une oreillette isolée de cobaye placée dans une solution contenant un dérivé conforme à l'invention. La mesure est effectuée avant (période contrôle), puis après introduction du dérivé dans la solution.

Le tableau 3 ci-après montre les pourcentages de diminution de la maximum fréquence suivie, pour une concentration de 10 mg/l de chacun des dérivés suivant l'invention. Les résultats obtenus montrent que les dérivés conformes à l'invention augmentent la période réfractaire auriculaire de 12 à 56%.

TABLEAU 3

<u>Exemples</u>	<u>Δ % MFS</u>
1	- 30
2	- 56
3	- 53
4	- 27
5	- 12
6	- 46
7	- 45
8	-
9	- 48
10	- 15
11	- 52
12	- 35
13	- 44
14	- 40
15	- 40
16	- 28
17	- 32
18	- 45
19	- 52

De plus, l'étude électrophysiologique a été réalisée chez le chien anesthésié au pentobarbital, à thorax fermé, à l'aide de cathéters-électrodes

bipolaires introduites dans les cavités cardiaques par voies veineuse et artérielle transcutanée, afin de mesurer l'automaticité sinusale, les temps de conduction intracardiaque, et les périodes réfractaires cardiaques effectives et fonctionnelles.

- 5 Lors de l'étude électrophysiologique, les dérivés sont injectés par voie intraveineuse en 2 minutes pour chaque dose et à 30 minutes d'intervalle. La mesure des différents paramètres est effectuée avant l'injection de la première dose (période contrôle) et de 10 à 28 minutes après l'injection de chaque dose de la substance. On constate que l'automaticité sinusale n'est pas significativement déprimée de même que la vitesse de conduction entre les oreillettes et le noeud auriculo-ventriculaire. Par contre, la conduction se ralentit dans le système His-Purkinje dès la dose de 4,5 mg/kg et on sait que ce paramètre est très caractéristique des effets des médicaments antiarythmiques du groupe I de Vaughan-Williams (quinidine-like). Les périodes réfractaires effectives auriculaires et ventricu-
10 laires s'allongent proportionnellement à la dose administrée. La période réfractaire fonctionnelle nodale auriculo-ventriculaire ne s'allonge par contre que modérément et les effets atteignent rapidement un plateau maximum dans la gamme de doses étudiée.

20 3. Tests antiarythmiques.

- Les dérivés suivant l'invention sont utilisés dans le test à l'aconitine sur le rat. Pour ce test, le rat anesthésié est intoxiqué par une perfusion intraveineuse d'aconitine (solution de nitrate d'aconitine: 15 mg/l; vitesse de perfusion: 0,4 ml/mn) tandis que son électrocardiogramme est enregistré en permanence. Durant la perfusion à vitesse constante, on mesure le temps nécessaire à l'apparition d'arythmies ventriculaires, successivement extrasystoles ventriculaires (ESV), tachycardie ventriculaire (TV) et fibrillation ventriculaire (FV).
25

- Les animaux sont répartis en lot témoin (non traité) et lots traités (différentes doses). Les résultats sont exprimés en pourcentage d'allongement du délai d'apparition des arythmies dans les lots traités par rapport au lot témoin. Cet allongement du délai d'apparition des arythmies correspond donc à une protection myocardique contre les effets arythmiques de l'aconitine.
30

Le tableau 4 ci-après regroupe les résultats obtenus avec divers dérivés conformes à la présente invention.

TABLEAU 4

<u>Exemple</u>	<u>Dose injectée mg/kg</u>	<u>ARYTHMIES VENTRICULAIRES (%)</u>		
		<u>ESV</u>	<u>TV</u>	<u>FV</u>
2	10	+ 32	+ 30	+ 44
3	10	+ 6	+ 28	+ 46
4	10	+ 7	+ 22	+ 18
6	3	+ 13	+ 21	+ 18
7	10	+ 11	+ 45	+ 32
9	10	0	+ 28	+ 38
11	10	+ 10	+ 11	+ 18
18	10	+ 2	+ 6	0
19	10	+ 15	+ 15	+ 35

5 L'activité antifibrillatoire cardiaque des dérivés conformes à l'invention a été vérifiée sur la souris au moyen du test de Lawson, suivant la méthode décrite par J.W. Lawson, J. Pharmacol. Exp. Therp. 1968, 160, 22-31 et Cr. Narcisse et al., Ann. Pharm. Fr. 1979, 37, 325-330.

10 Les souris (20 par dose) reçoivent une injection intrapéritonéale du dérivé 10 minutes avant d'être placées en atmosphère saturée en chloroforme. Dès l'arrêt respiratoire obtenu, le thorax est ouvert (5 à 10 s.) et on vérifie l'état du cœur: présence ou non d'une fibrillation ventriculaire. La dose efficace 50 (DE 50) du dérivé étudié est la dose qui protège la moitié des souris contre la fibrillation ventriculaire anoxique.

Les résultats du tableau 5 ci-après montrent que les dérivés suivant l'invention possèdent une bonne activité antifibrillatoire.

TABLEAU 5

<u>Dérivé</u>	<u>DE 50 (mg/kg)</u>
3	35
4	46
5	79
7	66
9	44
11	42,5
14	62
19	21,5

5 Par ailleurs, le test de Harris, effectué sur le chien suivant la technique décrite dans Circulation, 1950, 1, 1318, montre que les dérivés suivant l'invention entraînent une diminution des extrasystoles ventriculaires. A titre d'exemple, le nombre d'extrasystoles ventriculaires par minute diminue de 50% environ pendant les 2h qui suivent l'injection du produit, dans le cas du dérivé décrit dans l'exemple 10. De plus l'effet antiarythmique (protection myocardique) augmente avec la dose injectée.

10 Enfin, on peut constater que les dérivés suivant la présente invention présentent un pouvoir anesthésique local vérifié sur la cornée de lapin (anesthésie locale de contact) après instillation d'un collyre contenant le dérivé à tester. Par exemple, les dérivés décrits aux exemples 2, 3, 4, 6, 7, et 9 sont anesthésiques locaux (anesthésie à 100%) en solution à 0,25% ou 1%.

15 Ces résultats montrent que les dérivés du type aryl-3 alcoxy-5 pyrazole conformes à la présente invention possèdent des propriétés antiarythmiques intéressantes, ainsi que des propriétés électrophysiologiques et une bonne tolérance hémodynamique, permettant d'envisager leur application en thérapeutique humaine et vétérinaire, en particulier dans le traitement de diverses formes d'arythmies cardiaques.

20 Les dérivés conformes à l'invention et leurs sels pharmaceutiquement acceptables peuvent être administrés sous les formes usuelles, le principe actif étant dilué dans un support pharmaceutiquement acceptable convenablement choisi, par exemple sous forme de comprimé, gélule, dragée, suppo-

sitoire, soluté injectable ou sirop.

5 A titre d'exemple, les comprimés peuvent être préparés en mélangeant le dérivé suivant l'invention ou un de ses sels, avec un ou plusieurs diluants solides tels que le lactose, le mannitol, l'amidon, la polyvinylpyrrolidone, le stéarate de magnésium, le talc, etc. Le cas échéant, les comprimés peuvent comporter plusieurs couches superposées autour d'un noyau, suivant les techniques usuelles, pour assurer une libération progressive ou un effet retardé du principe actif. L'enrobage peut par exemple être constitué d'une ou plusieurs couches d'acétate de polyvinyle, 10 de carboxyméthylcellulose ou d'acétophthalate de cellulose.

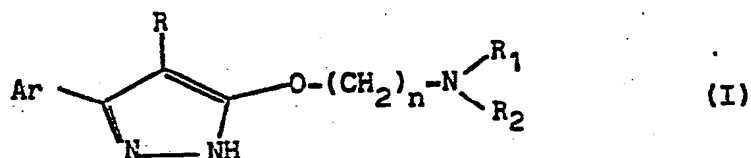
On peut également administrer le dérivé suivant l'invention sous forme d'un sirop ou d'un soluté buvable obtenu en le dissolvant, le cas échéant sous forme de sel pharmaceutiquement acceptable, dans de l'eau ou du glycérol, par exemple, et en ajoutant au besoin un additif usuel tel qu'un 15 édulcorant et un antioxydant.

Des solutions injectables peuvent être préparées suivant les techniques bien connues et sont constituées par exemple par un soluté contenant un dérivé suivant l'invention ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, dissous dans de l'eau bidistillée, une solution hydroalcoolique, 20 du propylèneglycol, etc., ou un mélange de ces solvants. Le cas échéant, un additif approprié tel qu'un conservateur peut être ajouté.

La posologie peut varier suivant la nature de l'affection traitée, et le sujet concerné. Les doses administrées journallement sont généralement comparables à celles des traitements quinidiniques, mais peuvent être 25 ajustées par le praticien en fonction des circonstances.

REVENDICATIONS

1. Aryl-3 alcoxy-5 pyrazoles, caractérisés en ce qu'ils sont représentés par la formule générale (I)



5 dans laquelle Ar représente un groupe aryle, substitué le cas échéant; R représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle, phényle ou benzyle; R₁ et R₂, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle, ou forment ensemble un hétérocycle de 5 à 7 chaînons avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés; n est un entier de 1 à 4; ainsi que leurs sels d'acides.

10 2. Aryl-3 alcoxy-5 pyrazoles selon la revendication 1, caractérisés en ce que Ar est un groupe phényle, ou un groupe phényle substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène ou groupes alkyle, alcoxy, cyano, nitro, ou hydroxy.

15 3. Aryl-3 alcoxy-5 pyrazoles selon la revendication 2, caractérisés en ce que Ar est un groupe phényle, ou un groupe phényle substitué par un ou plusieurs atomes de chlore.

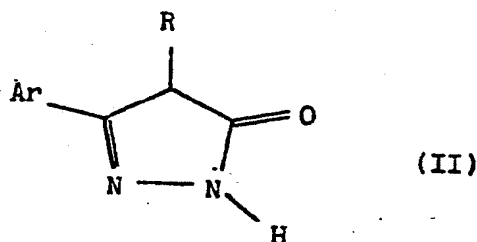
4. Aryl-3 alcoxy-5 pyrazoles selon la revendication 1, caractérisés en ce que R est un atome d'hydrogène, un groupe alkyle inférieur de 1 à 4 atomes de carbone, ou un groupe benzyle.

20 5. Aryl-3 alcoxy-5 pyrazoles selon la revendication 1, caractérisés en ce que R₁ et R₂ représentent un groupe alkyle inférieur de 1 à 4 atomes de carbone, ou forment avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés, un hétérocycle de 5 à 7 chaînons comportant le cas échéant un ou plusieurs autres hétéroatomes choisis parmi l'azote et l'oxygène.

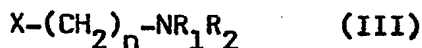
25 6. Aryl-3 alcoxy-5 pyrazoles selon la revendication 5, caractérisés en ce que R₁ et R₂ forment avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés, un groupe pyrrolyle, pyrrolidinyle, pipéridyle, azépinyle, oxazolidinyle, pyrazolyne, pipérazinyle, imidazolyle, morpholinyle, ou pyrazolinyle.

7. Composition pharmaceutique caractérisée en ce qu'elle contient un aryl-3 alcoxy-5 pyrazole selon l'une quelconque des revendications précédentes, ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, dilué le cas échéant dans un support approprié.

- 5 8. Procédé de préparation d'aryl-3 alcoxy-5 pyrazoles selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'on fait réagir une pyrazolone de formule générale (II)



dans laquelle Ar et R ont la même signification que dans la formule (I), en milieu basique, avec une halogénoalkylamine de formule générale (III):

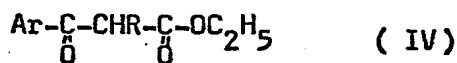


- 10 dans laquelle X est un atome d'halogène, et n, R₁ et R₂ conservent les définitions indiquées dans la formule (I).

9. Procédé selon la revendication 8, caractérisé en ce que la réaction s'effectue en présence d'une base choisie parmi un hydruure, un amidure, un carbonate ou un alcoolate de métal alcalin ou une amine, dans un solvant organique.
- 15

10. Procédé selon l'une quelconque des revendications 8 et 9, caractérisé en ce qu'on dissout la pyrazolone de formule (II) dans un solvant organique sous atmosphère d'azote, on ajoute une base, puis on ajoute l'halogénoalkylamine de formule (III).

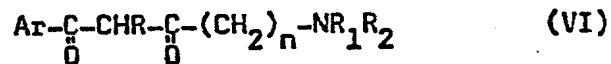
- 20 11. Procédé de préparation d'aryl-3 alcoxy-5 pyrazoles selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'on fait réagir un aroylacétate d'alkyle de formule générale (IV):



où Ar et R ont la même signification que dans la formule (I), avec un aminoalcool de formule générale (V):



où n, R₁ et R₂ ont la même signification que dans la formule (I), pour obtenir un composé de formule (VI):



5 sur lequel on effectue une cyclisation au moyen d'hydrazine en milieu acide.

12. Procédé selon la revendication 11, caractérisé en ce que la réaction de l'aroylacétate d'éthyle de formule (IV) et de l'ainoalcool de formule (V), s'effectue dans un solvant permettant une distillation azéotropique.



Office européen
des brevets

RAPPORT DE RECHERCHE EUROPEENNE

0076756

Numéro de la demande

EP 82 40 1794

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS			
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	Revendication concernée	CLASSEMENT DE LA DEMANDE (Int. Cl. 3)
A	EP-A-0 007 019 (KALI-CHEMIE)		C 07 D 231/20 C 07 D 403/12 A 61 K 31/415
P, A	EP-A-0 037 344 (ETABLISSEMENTS NATAVELLE S.A.)		
			DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int. Cl. 3)
			C 07 D 233/00 C 07 D 403/00 A 61 K 31/00
Le présent rapport de recherche a été établi pour toutes les revendications			
Lieu de la recherche LA HAYE		Date d'achèvement de la recherche 23-12-1982	Examineur DE BUYSER I.A.F.
CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet antérieur, mais publié à la date de dépôt ou après cette date D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant			

OEI Form 1503.03.82